

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

RECEIVED

04 OCT 2004

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire International (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02025	Date du dépôt International (jour/mois/année) 30.06.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 01.07.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07K14/47		
Déposant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'Instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 17.01.2004	Date d'achèvement du présent rapport 01.10.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Groenendijk, M N° de téléphone +31 70 340-3715 



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/02025

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté

Oui: Revendications 1-35

Non: Revendications

Activité inventive

Oui: Revendications 4,5,8,9

Non: Revendications 1-3,6,7,10-35

Possibilité d'application industrielle

Oui: Revendications 1-35

Non: Revendications

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon l'Article 35 quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

Il est fait référence aux documents suivants:

D1:J.B.C., Vol.277, 5 juillet 2002, 24684-24693, première publication le 10 avril 2002:  
10.1074/jbc.M109595200

**I.NOUVEAUTÉ**

1)Le document D1 décrit des annexines ayant une affinité pour les phospholipides. Le document révèle une séquence consensus (R/K)XXXK(B-C hélices)-(R/K)XXXXDXXS(D/E) présente au domaine 1 de l'annexine, quelle structure est responsable pour la liaison des annexines aux membranes exposant phospholipides. Les peptides définis dans les revendications 1-9 de la demande ont une longueur spécifique non divulguée dans le document D1.

Les composés de la demande sont aussi différents des composés décrits dans le document D2.

Par conséquent les revendications 1-9 et les revendications (dépendantes) 10-35 sont considérées comme remplissant les conditions énoncées dans l'Article 33(2) PCT.

**II.ACTIVITÉ INVENTIVE**

1)Le document D1 décrit des annexines ayant une affinité pour les phospholipides. Le document révèle une séquence consensus (R/K)XXXK(B-C hélices)-(R/K)XXXXDXXS(D/E) présente au domaine 1 de l'annexine, quelle structure est responsable pour la liaison des annexines aux membranes exposant phospholipides.

2)L'objet des revendications 1-9 n'en diffère que par la longueur spécifique des peptides, qui ont tous les substituants importants, nécessaires pour se lier aux phospholipides.

Il est indiqué dans la demande que les composés de la demande ont particulièrement une affinité améliorée pour les phospholipides, une toxicité réduite, une stabilité thermodynamique améliorée et une réversibilité du repliement améliorée par rapport à celle des annexines de l'art antérieur.

3)Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être vu dans la provision de peptides ayant une affinité améliorée pour les phospholipides, une toxicité réduite, une stabilité thermodynamique améliorée et une réversibilité du repliement améliorée par rapport à celle des annexines de l'art antérieur.

4) L'examinateur considère que les avantages des peptides de la demande ne sont ni indiqués, ni suggérés dans l'état de la technique tel que fournit par D1.

5) C'est pourquoi les peptides dont il est démontré qu'ils exhibent ces caractéristiques surprenantes, sont considérés comme impliquant une activité inventive.

Mais ces caractéristiques surprenantes ne sont démontrées que pour quelques peptides qui ont une structure très analogue au domaine 1 de l'annexine.

Il n'est pas considérées comme plausible que tous les composés de la séquence peptidique I de la revendication 1 ont ces caractéristiques avantageuses: par exemple il est considéré très improbable qu'un composé dont tous les acides aminés "J" sont des résidus Arg ne soient toxiques. Entre les nombreux peptides de la séquence I il y a certainement plusieurs exemples de composés qui ne possèdent pas les caractéristiques avantageuses et par conséquent ne sont pas considérés comme impliquant une activité inventive.

Par conséquent l'objet des revendications 1-3,6,7 n'est pas considéré comme impliquant une activité inventive (article 33(3) PCT).

6) Les revendications (dépendantes) 10-35 ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfèrent, définisse un objet qui satisfasse aux exigences du PCT en ce qui concerne l'activité inventive.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/002025



# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference B 14001.3 EE	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/002025	International filing date (day/month/year) 30 juin 2003 (30.06.2003)	Priority date (day/month/year) 01 juillet 2002 (01.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/47, A61M 1/34, 1/36, C12N 15/12, G01N 33/58, A61K 51/08, A61P 7/02, 29/00		
Applicant COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of <u>                    </u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 janvier 2004 (17.01.2004)	Date of completion of this report 01 October 2004 (01.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/002025

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-37, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-35, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
 pages 1/3-3/3, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 03/02025

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-35	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	4, 5, 8, 9	YES
	Claims	1-3, 6, 7, 10-35	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-35	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Reference is made to the following document:

D1: J.B.C., vol. 277, 5 July 2002, 24684-24693, first published 10 April 2002: 10.1074/jbc.M109595200

I. NOVELTY

(1) D1 describes annexins having an affinity for phospholipids. Said document discloses a consensus sequence (R/K)XXXK(B-C helices)-(R/K)XXXXDXXS(D/E) present in domain 1 of the annexin, which structure is responsible for bonding the annexins to the membranes exhibiting phospholipids. The peptides defined in claims 1 to 9 of the application have a specific length that is not disclosed in D1. The compounds of the application also differ from those described in D2.

Consequently, claims 1 to 9 and (dependent) claims 10 to 35 are considered to meet the requirements of PCT Article 33(2).

II. INVENTIVE STEP

(1) D1 describes annexins having an affinity for phospholipids. Said document discloses a consensus



sequence (R/K)XXXK(B-C helices)-(R/K)XXXXDXXS(D/E) present in domain 1 of the annexin, which structure is responsible for bonding the annexins to the membranes exhibiting phospholipids.

- (2) The subject matter of claims 1 to 9 only differs therefrom by the specific length of the peptides, which have all the major substituents necessary for binding to phospholipids.

It is indicated in the application that the compounds therein have, in particular, enhanced affinity for phospholipids, reduced toxicity, improved thermodynamic stability and improved reversibility of folding compared with that of the prior art annexins.

- (3) The problem that the present invention is intended to solve can be considered to be that of providing peptides having enhanced affinity for phospholipids, reduced toxicity, improved thermodynamic stability and improved reversibility of folding compared with that of the prior art annexins.

- (4) The examiner considers that the advantages of the peptides of the application are neither indicated nor suggested in the prior art, as known from D1.

- (5) On the above grounds, the peptides, which have been shown to exhibit these surprising features, are considered to involve an inventive step.

However, these surprising features have only been demonstrated for a few peptides that have a structure very similar to domain 1 of annexin.

It is not considered plausible that all the compounds of peptide sequence I of claim 1 have the advantageous features: for example, it is considered highly improbable that a compound wherein all the "J" amino acids are Arg residues is not toxic. Among the many peptides of sequence I, there are certainly

several examples of compounds that do not have the advantageous features and, consequently, are not considered to involve an inventive step.

Consequently, the subject matter of claims 1 to 3, 6 and 7 is not considered to involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

- (6) (Dependent) claims 10 to 35 contain no feature which, when combined with the features of any one of the claims to which they refer, defines subject matter that complies with the PCT requirements of inventive step.